



IAP15 Rec'd PCT/PTO 10 JAN 2006

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION**COPIE OFFICIELLE**

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

20 OCT. 2005

Fait à Paris, le _____

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



THIS PAGE BLANK (USPTO)

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
page 1/2

BR1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 • W / 210502

<p>REMISE DES PIÈCES</p> <p>DATE 18 JUIL 2003</p> <p>LIEU 75 INPI PARIS</p> <p>N° D'ENREGISTREMENT 0308780</p> <p>NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI</p> <p>DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 18 JUIL 2003</p>		<p>1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE</p> <p>LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE</p>	
<p>Vos références pour ce dossier (facultatif) 18886-Starlac</p>			
<p>Confirmation d'un dépôt par télécopie</p> <p><input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie</p>			
<p>2 NATURE DE LA DEMANDE</p> <p>Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/></p> <p>Demande divisionnaire <input type="checkbox"/></p> <p>Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/></p> <p>ou demande de certificat d'utilité initiale <input type="checkbox"/></p> <p>Transformation d'une demande de brevet européen <input type="checkbox"/></p> <p>Demande de brevet initiale <input type="checkbox"/></p>		<p>Cochez l'une des 4 cases suivantes</p> <p>N° _____ Date _____</p> <p>N° _____ Date _____</p> <p>N° _____ Date _____</p>	
<p>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</p> <p>COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE D'UN COMPOSE ANTITHROMBOTIQUE</p>			
<p>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE</p>		<p>Pays ou organisation _____ N° _____</p> <p>Date _____</p> <p>Pays ou organisation _____ N° _____</p> <p>Date _____</p> <p>Pays ou organisation _____ N° _____</p> <p>Date _____</p> <p><input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>	
<p>5 DEMANDEUR (Cochez l'une des 2 cases)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Personne morale <input type="checkbox"/> Personne physique</p>			
<p>Nom ou dénomination sociale</p> <p>Prénoms</p> <p>Forme juridique</p> <p>N° SIREN</p> <p>Code APE-NAF</p>		<p>LES LABORATOIRES SERVIER</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>12, Place de La Défense</p> <p>92415 COURBEVOIE Cedex</p> <p>FRANCE</p> <p>FRANCAISE</p> <p>01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13</p>	
<p>Domicile ou siège</p> <p>Rue</p> <p>Code postal et ville</p> <p>Pays</p> <p>Nationalité</p> <p>N° de téléphone (facultatif)</p> <p>Adresse électronique (facultatif)</p>		<p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>	
<p><input type="checkbox"/> S'il y a plus d'un demandeur, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»</p>			

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

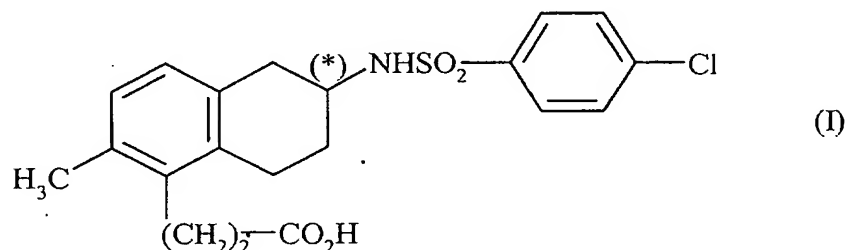
 REQUÊTE EN DÉLIVRANCE
 page 2/2

BR2

REMISE DES PIÈCES DATE 18 JUIL 2003 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0308780 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI	
6 MANDATAIRE (s'il y a lieu) Nom JAGUELIN-GUINAMANT Prénom Sylvie Cabinet ou Société LES LABORATOIRES SERVIER N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel Adresse Rue 12, Place de La Défense Code postal et ville 91241 COURBEVOIE Cedex Pays FRANCE N° de téléphone (facultatif) 01.55.72.60.00 N° de télécopie (facultatif) 01.55.72.72.13 Adresse électronique (facultatif)		DB 540 W / 210502	
7 INVENTEUR (S) Les demandeurs et les inventeurs sont les mêmes personnes		Les inventeurs sont nécessairement des personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non : Dans ce cas remplir le formulaire de Désignation d'inventeur(s)	
8 RAPPORT DE RECHERCHE Établissement immédiat ou établissement différé		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) <input checked="" type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance (en deux versements)		Uniquement pour les personnes physiques effectuant elles-mêmes leur propre dépôt <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non	
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtenue antérieurement à ce dépôt pour cette invention (joindre une copie de la décision d'admission à l'assistance gratuite ou indiquer sa référence): AG	
10 SÉQUENCES DE NUCLEOTIDES ET/OU D'ACIDES AMINÉS Le support électronique de données est joint La déclaration de conformité de la liste de séquences sur support papier avec le support électronique de données est jointe		<input type="checkbox"/> Cochez la case si la description contient une liste de séquences <input type="checkbox"/>	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
11 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI M. ROCHET	

La présente invention a pour objet une forme pharmaceutique orodispersible solide pour l'administration par voie orale ou buccale d'un composé antithrombotique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Ce composé antithrombotique, ci-après dénommé composé A, décrit dans le brevet EP 648741 est le composé de formule (I) :



Le composé A peut être administré par voie orale sous forme de comprimés à avaler avec un demi-verre d'eau.

Les doses du composé A utilisées par voie orale ou parentérale pour obtenir l'effet thérapeutique vont généralement de 10 mg à 30 mg par prise, une à plusieurs fois par jour, sous la forme de comprimé à libération immédiate.

De nombreuses personnes ont des difficultés pour avaler les comprimés conventionnels souvent de taille non négligeable. Les problèmes liés à l'ingestion de médicaments (étouffement, suffocation par obstruction de la gorge) sont souvent à l'origine d'un mauvais respect des posologies, voire d'un arrêt du traitement.

Les compositions pharmaceutiques de la présente invention permettent non seulement de remédier aux inconvénients connus de la forme comprimé à avaler mais également de proposer un service médical rendu supérieur permettant notamment l'amélioration de la qualité de vie des patients.

La composition pharmaceutique orodispersible du composé A présente l'avantage d'une obtention rapide de taux plasmatiques élevés en principe actif. Elle permet de



- 2 -

plus grâce à une désagrégation rapide de limiter les variabilités d'absorption qui peuvent être causées par différents facteurs.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagège très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon[®] CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLOTAB[®] (féculé carboxyméthylée), l'AC DISOL[®] (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagrégation rapide dans la cavité buccale.

D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la

- 2 -

plus grâce à une désagrégation rapide de limiter les variabilités d'absorption qui peuvent être causées par différents facteurs.

La composition pharmaceutique orodispersible selon l'invention présente la particularité de ne nécessiter ni eau ni mastication au cours de son administration. Elle se désagrège très rapidement dans la bouche, de préférence en moins de trois minutes et de manière encore plus préférentielle en moins d'une minute.

De nombreuses formes à dissolution rapide sont décrites dans l'art antérieur. De manière générale, les technologies décrites précédemment ont en commun l'utilisation d'un agent désintégrant comme le Kollidon[®] CL (polyvinylpyrrolidone réticulée), l'EXPLOTAB[®] (fécule carboxyméthylée), l'AC DISOL[®] (carboxyméthylcellulose sodique réticulée).

Cet agent de désintégration est indispensable dans la formulation des comprimés orodispersibles et doit être utilisé conjointement avec un excipient de compression directe. Les difficultés rencontrées pour la fabrication de tels comprimés résident dans le fait qu'il est très difficile d'obtenir des comprimés présentant des caractéristiques physiques constantes et reproductibles et compatibles avec les contraintes de manipulation classiques des comprimés.

En effet, les mélanges classiquement utilisés conduisent à des comprimés de dureté très élevée totalement inadaptée à une désagrégation rapide dans la cavité buccale.

D'autres formes orodispersibles sont réalisables par l'utilisation de la lyophilisation aboutissant à l'obtention de formes solides très poreuses dénommées "lyophilisat oral". Ces formes nécessitent l'utilisation d'un procédé industriel très spécifique, compliqué et long de mise en oeuvre, donnant une forme médicamenteuse à prix de revient élevé.

La présente invention permet de remédier à ces inconvénients. Elle concerne une forme solide orodispersible du composé A éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables contenant un excipient simple, d'origine naturelle permettant la



- 3 -

désagréation rapide, présentant une neutralité gustative et de texture agréable. Cet excipient joue le rôle à la fois de liant et de désintégrant. Il permet d'obtenir une formulation du composé A simple, ayant une excellente aptitude à la compression directe conduisant à des comprimés de faible friabilité et de dureté compatible avec les techniques classiques de manipulation.

Plus particulièrement, l'invention concerne une composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables caractérisée en ce qu'elle contient :

- le composé A ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- et des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

Le composé A possède préférentiellement la configuration absolue (R).

De manière préférentielle, le composé A se présente sous forme de sel de sodium.

La composition selon l'invention peut également contenir, pour des raisons de fabrication, un ou plusieurs lubrifiants et un agent d'écoulement, et pour des raisons de masquage de goût ou d'amertume, des arômes et des édulcorants, classiquement utilisés.

Pour améliorer le masquage d'amertume du composé A, celui-ci pourra éventuellement être associé à des excipients comme les cyclodextrines, ou enrobé avec des excipients par l'utilisation de technologies connues de l'Homme de l'Art comme par exemple l'enrobage en lit d'air fluidisé, l'atomisation, la coacervation, le prilling, le spray congealing.

L'invention a également pour objet l'utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés pour la préparation de compositions pharmaceutiques solides orodispersibles du composé A.

On entend par le terme "orodispersible" des compositions pharmaceutiques solides qui se délitent dans la cavité buccale en moins de 3 minutes, et de préférence en moins d'une minute.

5 Lesdits granules compris dans les compositions pharmaceutiques solides selon l'invention correspondent aux compositions décrites dans la demande de brevet EP 00/402159.8. Ces granules sont caractérisés par une structure sphérique et une comprimabilité avantageuse et sont commercialisés sous l'appellation STARLAC®.

10 Les propriétés désintégrant desdits granules sont connues pour des comprimés placés dans des volumes de liquides importants, sous agitation. Il est particulièrement surprenant que de tels granules employés pour la fabrication de formes orodispersibles puissent donner des résultats particulièrement satisfaisants en terme de désagrégation en bouche, et ce pour deux raisons.

15 La première est basée sur le constat que les excipients les moins solubles dans l'eau sont les plus appropriés à la formulation de comprimés orodispersibles (la solubilisation, entraînant une augmentation de viscosité de l'eau, est un frein à sa pénétration dans les comprimés). Or lesdits granules comprennent une fraction importante de lactose très soluble dans l'eau. De plus, l'amidon compris dans lesdits granules n'est pas un agent "super désintégrant" tel qu'utilisé et décrit dans les formes orodispersibles de l'art antérieur.

20 La deuxième est basée sur le constat que les propriétés de désintégration d'un excipient (utilisé dans un comprimé) évaluées dans l'eau par les méthodes conventionnelles ne sont pas extrapolables au comportement du même comprimé in vivo, dans la salive. En effet, les vitesses de désintégration dans l'eau sont mesurées (selon la Pharmacopée Européenne) dans une quantité d'eau suffisamment importante pour ne pas atteindre la saturation en terme de solubilisation, alors que in vivo, de par le faible volume de salive, les excipients sont à saturation. De plus, l'agitation à laquelle sont soumis les comprimés lors du test usuel ne reflète pas la désagrégation en bouche. La Demanderesse a ainsi constaté lors d'essais comparatifs que certains excipients connus
25 comme bons désintégrants n'étaient pas adaptés à la préparation de formes

- 5 -

orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une
5 large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagregation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

10 Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- 15 - de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de STARLAC®.

Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 % et de 0,1 % à 3 % en
20 poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Les comprimés orodispersibles ont été réalisés avec l'isomère (R) du composé A sous forme de sel de sodium.

- 5 -

orodispersibles. Inversement, certains excipients se désintégrant moyennement dans l'eau peuvent présenter des propriétés avantageuses in vivo.

La Demanderesse a alors trouvé que lesdits granules conféraient de façon surprenante aux comprimés de très bonnes aptitudes à se désagréger en bouche, et ce pour une large gamme de duretés de comprimés, tout en conservant une friabilité faible ce qui est particulièrement remarquable. En effet, la plupart des formes orodispersibles de l'art antérieur qui se délitent rapidement dans la bouche sont très friables, ce qui se traduit par la nécessité d'utiliser un conditionnement spécifique et par des risques de désagregation du comprimé dès qu'il est manipulé et ôté de son emballage.

Il est particulièrement remarquable que les critères d'orodispersibilité et de friabilité faible précités soient respectés pour une large gamme de dureté de comprimés, c'est-à-dire pour des comprimés présentant une dureté comprise entre 15 et 30 Newtons.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention sont préférentiellement caractérisées en ce qu'elles contiennent, par rapport au poids total du comprimé :

- de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, préférentiellement de 5 % à 10 %,
- de 75 % à 95 % en poids de STARLAC®.

Elles contiendront éventuellement de 0,1 % à 3 % en poids d'agents lubrifiants comme le stéarate de magnésium, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 % et de 0,1 % à 3 % en poids d'un agent d'écoulement comme la silice colloïdale, préférentiellement de 0,5 % à 1,5 %.

Les exemples suivants illustrent l'invention mais ne la limitent en aucune façon :

Les comprimés orodispersibles ont été réalisés avec l'isomère (R) du composé A sous forme de sel de sodium.

EXEMPLE 1 :**Formulation : Comprimé terminé à 100 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	10*
Starlac®	88,25
Stéarate de magnésium	1
Silice colloïdale anhydre	0,25
Aspartam	0,25
Acesulfame K	0,25

* exprimé en composé A, forme base

EXEMPLE 2 :5 **Formulation : Comprimé terminé à 300 mg**

<i>Constituants</i>	<i>Quantité (mg)</i>
Composé A, sel de sodium	30*
Starlac®	264,75
Stéarate de magnésium	3
Silice colloïdale anhydre	0,75
Aspartam	0,75
Acesulfame K	0,75

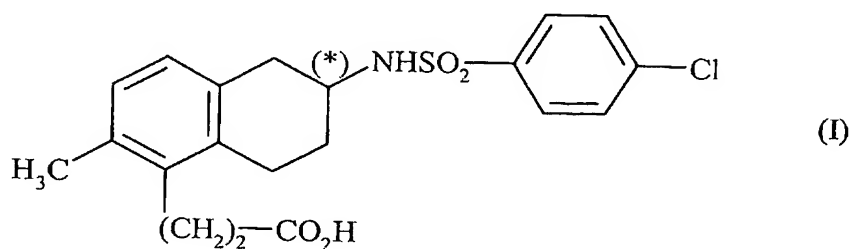
* exprimé en composé A, forme base

Les comprimés sont préparés par mélange des constituants suivi d'une compression directe. Les duretés des comprimés des exemples 1 et 2 sont environ égales à 15 Newtons et 30 Newtons respectivement.

10 Afin d'évaluer le temps de désagréation en bouche, les comprimés orodispersibles du composé A décrits dans les exemples 1 et 2 ont été placés dans la bouche. Lors de ces tests, il s'est avéré que pour chacune des formulations testées le temps de désagréation dans la bouche était inférieur à 1 minute.

REVENDECATIONS

1- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A de formule (I) éventuellement sous forme d'isomère optique ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables :



caractérisée en ce qu'elle comprend :

- le composé A, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- des granules consistant en lactose et amidon coséchés.

2- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un isomère optique de configuration (R).

3- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 caractérisée en ce qu'elle comprend, par rapport au poids total de la composition :

- de 2,5 % à 20 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
- de 75 % à 95 % en poids de granules consistant en lactose et amidon coséchés.

4- Composition pharmaceutique selon la revendication 3 caractérisée en ce qu'elle comprend de 5 % à 10 % en poids du composé A ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

5- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisée en ce que le composé A est sous la forme d'un sel de sodium.

6- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs arômes, et édulcorants.

- 8 -

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

5 9- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

10- Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 10 et 50 Newtons.

10 11- Comprimé selon la revendication 10 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 30 Newtons.

12- Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles du composé A se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute, pour une administration orale ou buccale.

15 13- Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A selon la revendication 1, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique.

7- Composition pharmaceutique selon la revendication 1 caractérisée en ce qu'elle comprend également un ou plusieurs lubrifiants, et un agent d'écoulement.

8- Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 caractérisée en ce qu'elle se présente sous forme de comprimé.

5 **9-** Comprimé selon la revendication 8 caractérisé en ce qu'il est obtenu par compression directe.

10- Comprimé selon la revendication 9 caractérisé en ce que sa dureté est comprise entre 15 et 30 Newtons.

10 **11-** Utilisation de granules consistant en lactose et amidon coséchés dans la fabrication des compositions solides orodispersibles du composé A se délitant en bouche en moins de trois minutes et de préférence en moins d'une minute, pour une administration orale ou buccale.

15 **12-** Composition pharmaceutique solide orodispersible du composé A selon la revendication 1, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, pour l'obtention d'un médicament antithrombotique.



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235 02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 1.

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		18886-Starlac	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0308780	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ORODISPERSIBLE D'UN COMPOSE ANTITHROMBOTIQUE			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		WUTHRICH	
Prénoms		Patrick	
Adresse	Rue	15, rue Marcelin Berthelot	
	Code postal et ville	45000	ORLEANS
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		ROLLAND	
Prénoms		Hervé	
Adresse	Rue	180, rue des Alisiers	
	Code postal et ville	45160	OLIVET
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		JULIEN	
Prénoms		Marc	
Adresse	Rue	117, route de Marmain	
	Code postal et ville	45110	SIGLOY
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			
Le 18 juillet 2003 Sylvain GUÉLIN-GUINAMANT Ingénieur Brevets			

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, **ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I.**, declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 03 08780 filed on 18th July 2003.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS *7th* DAY OF NOVEMBER 2005

A. P. Brown

A P BROWN

THIS PAGE BLANK (USPTO)

10/564137

IAP15 Rec'd PCT/PTO 10 JAN 2006

F R E N C H R E P U B L I C

INPI

NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 23 APR. 2004

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Division

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/220104

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint-Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

THIS PAGE BLANK (USPTO)

First filing

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

26bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Telephone: 33 (1) 53 04 53 04

Facsimile: 33 (1) 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa

No. 11354*03

REQUEST FOR GRANT
page 1/2



Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 @ W /210502

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 18 JULY 2003 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0308780 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 18 JULY 2003		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 18886-Starlac			
Confirmation of deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		No. _____ Date No. _____ Date	
Conversion of a European Patent Application <i>Initial patent application</i>		<input type="checkbox"/> No. _____ Date	
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF AN ANTITHROMBOTIC COMPOUND			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation _____ No. _____ Date Country or organisation _____ No. _____ Date Country or organisation _____ No. _____ Date <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT (Mark one of the 2 boxes)		<input checked="" type="checkbox"/> Legal person <input type="checkbox"/> Natural person	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Domicile or registered office	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex	
	Country	FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00 Facsimile no. (optional) 01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
<input type="checkbox"/> If there is more than one Applicant, mark the box and use the "Continuation" form			

Completion of Page 2 is obligatory.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

First filing

INPINATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE****REQUEST FOR GRANT**
page 2/2**PA2**

Reserved for INPI

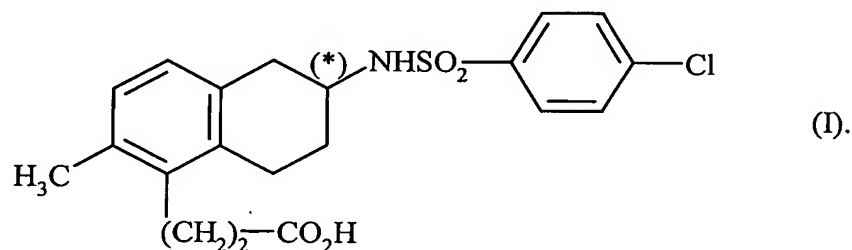
DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 18 JULY 2003 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0308780		DB 540 W /210502
6 AUTHORIZED AGENT <i>(where applicable)</i>		
Surname		JAGUELIN-GUINAMANT
Forename		Sylvie
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond		
Address	Street	12, Place de La Défense
	Postal code and town	92415 COURBEVOIE Cedex
	Country	FRANCE
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13
E-mail address (optional)		
7 INVENTOR(S) The inventors are necessarily natural persons.		
The Applicants and the inventors are the same		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No : In this case, complete the "Declaration of Inventorship" form
8 SEARCH REPORT For a patent application only (including division and conversion)		
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Staggered payment of fees (in two instalments)		Only for natural persons filing their own Application themselves <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
9 REDUCTION IN FEES For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Obtained prior to this deposit for this invention (attach a copy of the admissibility decision for free waiver or indicate its reference): FA		
10 NUCLEOTIDE AND/OR AMINO ACID SEQUENCES <input type="checkbox"/> Mark the box if the description contains a list of sequences		
The electronic data carrier is attached The declaration that the sequence list on paper carrier agrees with the electronic data carrier is attached.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached		
11 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORIZED AGENT (Name and position of signatory) (signature) Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI [Stamp: M. ROCHET]

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The present invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical form for the administration of an antithrombotic compound or a pharmaceutically acceptable salt thereof by the oral or buccal route.

The antithrombotic compound, hereinafter referred to as compound A, which is described in patent specification EP 648 741, is the compound of formula (I) :



Compound A can be administered by the oral route in the form of tablets to be swallowed with half a glass of water.

The doses of compound A used by the oral or parenteral route to obtain the therapeutic effect generally range from 10 mg to 30 mg per administration, one or more times per day, in the form of an immediate-release tablet.

Many people have difficulty in swallowing conventional tablets, the size of which is often not negligible. The problems associated with the ingestion of medicines (choking; suffocation as a result of obstruction of the throat) are often the cause of poor compliance with dosage regimens or, indeed, of discontinuation of treatment.

The pharmaceutical compositions of the present invention make it possible not only to solve the known problems of a tablet form that has to be swallowed but also to offer a superior medical service which especially allows the quality of life of patients to be improved.

The orodispersible pharmaceutical composition of compound A has the advantage that elevated plasma levels of active ingredient are obtained rapidly and, more-

THIS PAGE BLANK (USPTO)

over, by virtue of its rapid disintegration, makes it possible to limit the variations in absorption, which may be caused by various factors.

5 The orodispersible pharmaceutical composition according to the invention has the particular characteristic of requiring neither water nor chewing in the course of its administration. It disintegrates very rapidly in the mouth, preferably in less than three minutes and even more preferably in less than one minute.

10 Many rapid-dissolution forms are described in the prior art. In general, it is common to the previously described technologies that they use a disintegrating agent such as Kollidon[®] CL (crosslinked polyvinylpyrrolidone), EXPLOTAB[®] (carboxymethyl starch) and AC DISOL[®] (crosslinked sodium carboxymethylcellulose).

15 That disintegrating agent is indispensable to the formulation of the orodispersible tablets and has to be used in conjunction with a direct-compression excipient. The difficulties encountered in the manufacture of such tablets reside in the fact that it is very difficult to obtain tablets having physical characteristics that are constant and reproducible and compatible with the customary handling requirements of tablets.

However, the customarily used mixtures result in tablets of very considerable hardness which is completely unsuitable for rapid disintegration in the oral cavity.

20 Other orodispersible forms can be produced by using lyophilisation, resulting in very porous solid forms called "oral lyophilisates". Those forms require the use of a highly specific and complicated industrial process which is lengthy to carry out, yielding a medicament form which has a high cost price.

The present invention enables those problems to be solved. It relates to a solid orodispersible form of compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising a single excipient of natural origin which allows rapid disintegration and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

over, by virtue of its rapid disintegration, makes it possible to limit the variations in absorption, which may be caused by various factors.

The orodispersible pharmaceutical composition according to the invention has the particular characteristic of requiring neither water nor chewing in the course of its administration. It disintegrates very rapidly in the mouth, preferably in less than three minutes and even more preferably in less than one minute.

Many rapid-dissolution forms are described in the prior art. In general, it is common to the previously described technologies that they use a disintegrating agent such as Kollidon[®] CL (crosslinked polyvinylpyrrolidone), EXPLOTAB[®] (carboxymethyl starch) and AC DISOL[®] (crosslinked sodium carboxymethylcellulose).

That disintegrating agent is indispensable to the formulation of the orodispersible tablets and has to be used in conjunction with a direct-compression excipient. The difficulties encountered in the manufacture of such tablets reside in the fact that it is very difficult to obtain tablets having physical characteristics that are constant and reproducible and compatible with the customary handling requirements of tablets.

However, the customarily used mixtures result in tablets of very considerable hardness which is completely unsuitable for rapid disintegration in the oral cavity.

Other orodispersible forms can be produced by using lyophilisation, resulting in very porous solid forms called "oral lyophilisates". Those forms require the use of a highly specific and complicated industrial process which is lengthy to carry out, yielding a medicament form which has a high cost price.

The present invention enables those problems to be solved. It relates to a solid orodispersible form of compound A, optionally in the form of an optical isomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, comprising a single excipient of natural origin which allows rapid disintegration and

THIS PAGE BLANK (USPTO)

which has a neutral flavour and agreeable texture. The said excipient acts both as binder and as disintegrant. It allows a simple formulation of compound A to be obtained, having excellent suitability for direct compression, resulting in tablets of low friability and of a hardness that is compatible with customary handling methods.

5 More specifically, the invention relates to a solid orodispersible pharmaceutical composition of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof, characterised in that it comprises :

- compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- and granules consisting of co-dried lactose and starch.

10 Compound A preferably has the absolute configuration (R).

Preference is given to compound A being in the form of a sodium salt.

The composition according to the invention may also comprise, for reasons of manufacture, one or more lubricants and a flow agent and, for reasons of masking taste or bitterness, flavourings and sweetening agents as conventionally used.

15 In order to improve masking of the bitterness of compound A, the latter may optionally be associated with excipients such as cyclodextrins or coated with excipients using technologies known to the person skilled in the art such as, for example, coating in a fluidised-air bed, atomisation, coacervation, prilling and spray-congealing.

20 The invention relates also to the use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible pharmaceutical compositions of compound A.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

The term "orodispersible" is understood to refer to solid pharmaceutical compositions which disintegrate in the oral cavity in less than 3 minutes, preferably less than one minute.

5 The said granules present in the solid pharmaceutical compositions according to the invention correspond to the compositions described in Patent Application EP 00/402159.8. Those granules are characterised by a spherical structure and an advantageous compressibility and are marketed under the name STARLAC®.

10 The disintegrating properties of the said granules are known for tablets placed in large volumes of stirred liquids. It is especially surprising that, when used in the manufacture of orodispersible forms, the said granules should give especially satisfactory results in terms of disintegration in the mouth, for two reasons.

15 The first reason is based on the finding that the least water-soluble excipients are the most suitable for the formulation of orodispersible tablets (dissolution, in bringing about an increase in the viscosity of water, slows down its penetration into the tablets) and yet the said granules contain a large amount of highly water-soluble lactose. Moreover, the starch contained in the said granules is not a "super-disintegrant" agent as used and described in the orodispersible forms of the prior art.

20 The second is based on the finding that the disintegrant properties of an excipient (used in a tablet), when determined in water using conventional methods, cannot be extrapolated to the behaviour of the same tablet *in vivo*, in saliva. Disintegration rates in water are measured (in accordance with the European Pharmacopoeia) in an amount of water that is sufficiently large not to reach saturation level in terms of dissolution, whereas *in vivo*, by virtue of the small volume of saliva, the excipients are at saturation level. Furthermore, the stirring to which the tablets are subjected in the customary test
25 does not reflect disintegration in the mouth. The Applicant accordingly found, during comparative tests, that certain excipients which are known as good disintegrants are not suitable for the preparation of orodispersible forms. Conversely, certain excipients

THIS PAGE BLANK (USPTO)

that exhibit average disintegration in water may exhibit advantageous properties *in vivo*.

5 The Applicant then found, surprisingly, that the said granules rendered the tablets highly suitable for disintegration in the mouth, that being the case over a wide range of tablet hardness, whilst maintaining a low level of friability, which is especially remarkable. Most orodispersible forms of the prior art which disintegrate rapidly in the mouth are highly friable, which is reflected in the need to use a specific packaging and the risk of the tablet disintegrating as soon as it is handled and taken out of its pack.

10 It is especially remarkable that the above-mentioned criteria of orodispersibility and low friability are maintained over a wide range of tablet hardness, that is to say for tablets having a hardness of from 15 to 30 Newtons.

The pharmaceutical compositions according to the invention are preferably characterised in that they comprise, in relation to the total weight of the tablet:

- 15 - from 2.5 % to 20 % by weight of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- from 75 % to 95 % by weight of STARLAC®.

They may optionally comprise from 0.1 % to 3 % by weight of lubricating agents such as magnesium stearate, preferably from 0.5 % to 1.5 %, and from 0.1 % to 3 % by weight of a flow agent such as colloidal silica, preferably from 0.5 % to 1.5 %.

20 The following Examples illustrate the invention without limiting it in any way.

The orodispersible tablets were produced using the (R) isomer of compound A, in the form of a sodium salt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

that exhibit average disintegration in water may exhibit advantageous properties *in vivo*.

5 The Applicant then found, surprisingly, that the said granules rendered the tablets highly suitable for disintegration in the mouth, that being the case over a wide range of tablet hardness, whilst maintaining a low level of friability, which is especially remarkable. Most orodispersible forms of the prior art which disintegrate rapidly in the mouth are highly friable, which is reflected in the need to use a specific packaging and the risk of the tablet disintegrating as soon as it is handled and taken out of its pack.

10 It is especially remarkable that the above-mentioned criteria of orodispersibility and low friability are maintained over a wide range of tablet hardness, that is to say for tablets having a hardness of from 15 to 30 Newtons.

The pharmaceutical compositions according to the invention are preferably characterised in that they comprise, in relation to the total weight of the tablet:

- 15 - from 2.5 % to 20 % by weight of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably from 5 % to 10 %,
- from 75 % to 95 % by weight of STARLAC®.

They may optionally comprise from 0.1 % to 3 % by weight of lubricating agents such as magnesium stearate, preferably from 0.5 % to 1.5 %, and from 0.1 % to 3 % by weight of a flow agent such as colloidal silica, preferably from 0.5 % to 1.5 %.

20 The following Examples illustrate the invention without limiting it in any way.

The orodispersible tablets were produced using the (R) isomer of compound A, in the form of a sodium salt.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

EXAMPLE 1 :**Formulation : Finished tablet of 100 mg**

<i>Constituents</i>	<i>Amount (mg)</i>
Compound A, sodium salt	10*
Starlac®	88.25
Magnesium stearate	1
Anhydrous colloidal silica	0.25
Aspartame	0.25
Acesulfame K	0.25

* expressed as compound A in the form of the base

EXAMPLE 2 :5 **Formulation : Finished tablet of 300 mg**

<i>Constituents</i>	<i>Amount (mg)</i>
Compound A, sodium salt	30*
Starlac®	264.75
Magnesium stearate	3
Anhydrous colloidal silica	0.75
Aspartame	0.75
Acesulfame K	0.75

* expressed as compound A in the form of the base

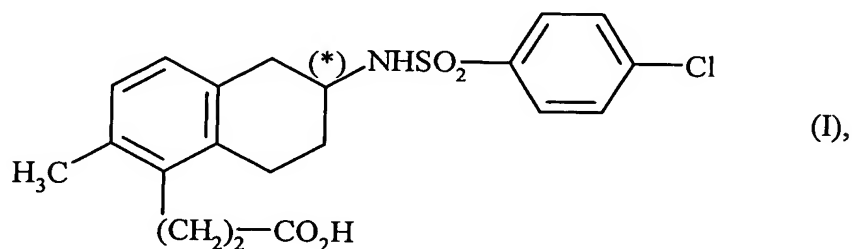
The tablets are prepared by mixing the constituents, followed by direct compression. The hardness of the tablets of Examples 1 and 2 is about 15 Newtons and 30 Newtons, respectively.

- 10 In order to determine the disintegration time in the mouth, the orodispersible tablets of compound A described in Examples 1 and 2 were placed in the mouth. In these tests it was found that, for each of the formulations tested, the disintegration time in the mouth was less than 1 minute.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

CLAIMS

1- Solid orodispersible pharmaceutical composition of compound A of formula (I), optionally in the form of an optical isomer, or a pharmaceutically acceptable salt thereof :



characterised in that it comprises :

- compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- granules consisting of co-dried lactose and starch.

2- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that compound A is in the form of an optical isomer of configuration (R).

3- Pharmaceutical composition according to either claim 1 or claim 2, characterised in that it comprises, in relation to the total weight of the composition :

- from 2.5 % to 20 % by weight of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- from 75 % to 95 % by weight of granules consisting of co-dried lactose and starch.

4- Pharmaceutical composition according to claim 3, characterised in that it comprises from 5 % to 10 % by weight of compound A or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5- Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 4, characterised in that compound A is in the form of a sodium salt.

6- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it also comprises one or more flavourings, and sweeteners.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

- 8 -

7- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it also comprises one or more lubricants and a flow agent.

8- Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7, characterised in that it is in the form of a tablet.

9- Tablet according to claim 8, characterised in that it is obtained by direct compression.

5 10- Tablet according to claim 8, characterised in that its hardness is from 10 to 50 Newtons.

11- Tablet according to claim 10, characterised in that its hardness is from 15 to 30 Newtons.

10 12- Use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible compositions of compound A, which disintegrate in the mouth in less than three minutes, preferably less than one minute, for oral or buccal administration.

15 13- Solid orodispersible pharmaceutical composition of compound A according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for obtaining an antithrombotic medicament.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

7- Pharmaceutical composition according to claim 1, characterised in that it also comprises one or more lubricants and a flow agent.

8- Pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7, characterised in that it is in the form of a tablet.

9- Tablet according to claim 8, characterised in that it is obtained by direct compression.

5 10- Tablet according to claim 9, characterised in that its hardness is from 15 to 30 Newtons.

10 11- Use of granules consisting of co-dried lactose and starch in the manufacture of solid orodispersible compositions of compound A, which disintegrate in the mouth in less than three minutes, preferably less than one minute, for oral or buccal administration.

12- Solid orodispersible pharmaceutical composition of compound A according to claim 1, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for obtaining an antithrombotic medicament.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

Received on 06/08/03

INPI

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL PROPERTY

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DIVISION
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 / 1
(if the Applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		18886-Starlac	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0308780	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces)			
ORODISPERSIBLE PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF AN ANTITHROMBOTIC COMPOUND			
APPLICANT(S):			
LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		WUTHRICH	
Forenames		Patrick	
Address	Street	15, Marcelin Berthelot	
	Postal code and town	45000	ORLEANS
Belonging company (optional)			
Surname		ROLLAND	
Forenames		Hervé	
Address	Street	180, rue des Alisiers	
	Postal code and town	45160	OLIVET
Belonging company (optional)			
Surname		JULIEN	
Forenames		Marc	
Address	Street	117, route de Marmain	
	Postal code and town	45110	SIGLOY
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory)			
18 July 2003			
[signature] Sylvie JAGUELIN-GUINAMANT Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

THIS PAGE BLANK (USPTO)